

Clonidine의 개 신장작용에 대한 Yohimbine의 영향

고석태* · 최 인

조선대학교 약학대학 약물학교실

Effect of Yohimbine on the Renal Action of Clonidine in Dog

Suk Tai KO and In CHOE

Dept of Pharmacology, College of Pharmacy, Chosun University, Kwangju 501-759, Korea.

(Received September, 6, 1993; accepted October 5, 1993)

Abstract—Effect of yohimbine, a specific antagonist for presynaptic adrenoceptor, on the renal action of clonidine, a specific presynaptic adrenoceptor agonist, was investigated in dog. Clonidine, when given intravenously, produced diuretic action accompanied with augmentation of osmolar and free water clearance (C_{osm} and C_{H_2O}), and elicited the increase of amounts of sodium and potassium excreted in urine (E_{Na} and E_K). These actions of clonidine were inhibited by yohimbine either injected intravenously or infused into a renal artery. Clonidine, when infused into a renal artery, produced antidiuretic action accompanied with decreased of glomerular filtration rate (GFR) and renal plasma flow (RPF), and exhibited the reduced amounts of sodium and potassium in urine. These actions of clonidine injected into a renal artery were blocked by yohimbine administered either into vein or into a renal artery. Above results suggest that yohimbine block the renal action of clonidine only in central system, do not in kidney.

Keywords □ clonidine, yohimbine, renal action, dog.

Clonidine은 presynaptic(α_2) adrenergic agonist로써 교감신경 말단에서의 sympathetic out flow를 감소시킴으로써 vasomotor tone을 감소하여 혈압 강하작용을 나타내는 고혈압 치료제(Hoefke and Kobinger, 1966; Kobinger and Walland, 1967; Schmitt, 1970)이다. 이 clonidine은 혈압 강하작용 외에 신장기능에 대한 영향에 관한 여러 보고가 있다. 특히 고와 김(1983)은 개의 정맥내에 투여시 이뇨작용과 더불어 뇨 중 Na 및 K의 증가와 이들(Na^+ , K^+)의 신세뇨관에서의 감소를 나타내었으나 한쪽 신동맥내 투여시는 투여신에 한한 항이뇨작용을 나타내었고 나아가 이런 이뇨 및 항이뇨작용은 reserpine의 전처리에 의하여 억제되었음을 보고한 바 있으나 presynaptic(α_2) adrenergic receptor와의 구체적인 관련성 여부는 검토된 바 없다. 따라서 이점을 확실히 하기 위하여 clonidine의 정맥내 이뇨작용과 신동맥내의 항이뇨작용이 presynaptic(α_2) adrenergic blocking agent인 yohimbine(Gilman 등, 1985; Drew, 1976; Sta-

rke 등, 1975)에 의하여 어떤 영향을 받는가를 검토하고자 하였다.

실험방법

사용약물

Clonidine HCl(Boehringer Ingelheim), creatinine anhydrous(Sigma, USA), PAH(Sigma, USA), yohimbine HCl(Sigma, USA), pentobarbital sodium(한립제약, entobar^R) 등으로 pentobarbital sodium은 entobar^R 주사제를 그대로 사용하였으나 타약물은 0.9% saline에 용해시켜 사용하였고 yohimbine은 0.9% saline에 가열 용해하였다.

동물실험

실험에는 체중 8.0~16.0 kg의 자웅잡견을 사용하였으며 실험 전일 단식시켰으며 물은 자유로이 취하도록 하였다.

마취는 50 mg/ml의 entobar주사제를 체중 kg당 0.6 ml씩 정맥주사로 행하였으며 필요에 따라 1~2 ml씩

* To whom correspondence should be addressed.

추가 투여하였다. 마취된 개를 동물고정대에 배위로 고정하고 기도에 endotracheal tube를 넣어 호흡을 용이하게 하였으며 주액은 상지정맥을 통하여 peristaltic pump를 이용하여 주입하였다.

집뇨는 정중선을 따라 개복하여 양측수뇨관에 polyethylene(PE)관을 넣어 하였고 절개부위를 Michel clip으로 봉쇄하였다. 한쪽 신동맥내의 약물투여는 양측수뇨관에 삽입고정한 PE관을 통하여 따로따로 집뇨도록 한 후 개를 측와위로 재고정한 다음 측절개하여 신동맥을 분리노출시켜 낚시바늘처럼 구부린 24 gauge 주사침을 가는 PE관에 연결하여 신동맥을 천자하여 Harvard infusion pump로써 0.9% saline을 18 ml/hr의 속도로 계속 주입하여 주사침이 막히지 않도록 하였다. 약물투여는 약액과 교환하여 주입하거나 약액을 주사하였다.

동맥혈의 채취는 고동맥내에 PE관을 삽입고정하여 두었다가 채혈 후에 다시 heparine-saline으로 채웠다. 채혈된 혈액은 원침하여 혈장을 분리한 다음 냉장고에 보관하였다가 뇨와 같이 분석에 사용하였다.

Clearance물질, 즉 creatinine과 *p*-aminhippuric acid (PAH)는 원하는 혈중 농도에 일시에 도달하도록 초회량을 주사한데 이어 뇨중에 배설되는 만큼 주입액내에 첨가하여 일정한 혈중 농도를 유지하도록 하였다.

Clearance물질의 분석

Creatinine은 Phillips(1944)방법, PAH는 Smith 등 (1945)의 방법에 따랐고 뇨중 혈액 및 뇨중의 Na^+ 와 K^+ 은 flame photometer로, osmolarity는 osmometer로 측정하였다.

통계적 유의성의 검토는 대조치로부터의 변동을 Student's paired t-test(Snedecor and Cochran, 1973)로 하였다.

실험결과

Clonidine의 신장작용

Clonidine을 정맥내와 한쪽 신동맥내에 투여하여 나타난 결과가 타보고와 일치하는지 여부를 확인하기 위

하여 먼저 이 실험을 시행하였다.

정맥내 Clonidine의 작용 : 개의 정맥내에 Clonidine 15.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 을 투여하였을 때 현저한 이뇨작용과 더불어 Cosm과 $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ 가 증가하였으며 뇨중 Na^+ 와 K^+ 의 배설량 (E_{Na} , E_{K})과 재흡수율(R_{Na} , R_{K})의 감소를 나타내었으나 사구체여과율(GFR)과 신혈류량(RPF)는 하등의 변화를 관찰할 수 없었다.

Table I은 clonidine을 개의 정맥내 투여한 실험 중 한 예이다. Table I에서 나타난 바를 보면 뇨량은 약 1.8배로부터 2.5배까지 증대되었음을 관찰할 수 있었고 Cosm은 1.6~2.0배 정도, $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ 는 1.2~2.4배까지 증대하였다. E_{Na} 는 1.6~1.8배, E_{K} 는 1.4~2.5배까지 증대되었다. 이와 같은 신기능 변화나 증가율이 타연구에서 나타난 결과(고와 김, 1983)와 아주 동일하였음을 확인할 수 있었다.

또한 clonidine의 정맥내 투여에 의하여 신혈류학적 변화를 관찰할 수 없음도 타보고와 같은 양상이다.

한쪽 신동맥내의 Clonidine의 작용 : Clonidine 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 을 한쪽 신동맥내에 투여하여 clonidine을 정맥내에 투여했을 때와 차이를 검토하고자 하였다. 한쪽 신동맥내에 투여한 clonidine은 투여신에 한한 항이뇨작용과 더불어 신혈류학적인 변화 즉 GFR과 RPF의 현저한 감소와 E_{Na} 와 E_{K} 의 뚜렷한 감소를 나타내었다.

Fig. 1은 clonidine을 개의 한 신동맥내에 투여한 실험 중 한 예이다. Fig. 1에서 실선은 실험신의 변화를 점선은 대조신의 변화를 나타낸 것이다. Fig. 1에서 보는 바와 같이 clonidine 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 투여시 투여신에 한한 현저한 뇨량의 감소가 나타났고 이 항이뇨작용은 두번째기까지 계속 유지되었으나 세번째기에서부터 회복하여 네번째기에서 거의 대조치와 비슷한 상태까지 회복되었다. 이때의 GFR과 RPF 및 E_{Na} 와 E_{K} 의 변화양상도 뇨량의 변화와 아주 유사하였음을 관찰할 수 있었다. 이런 결과는 타보고(고와 김, 1983)와 동일함을 알 수 있었다.

Yohimbine의 신장작용

Yohimbine은 α_2 -adrenergic blocking agent(Gilman 등, 1985; Starke 등, 1975)이다. 신장작용에 어떤 영향을

Table I. Effect of clonidine (15.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$, *i.v.*) on renal function of dog

Time (min)	Vol (ml/min)	GFR (ml/min)	RPF (ml/min)	Cosm (ml/min)	$\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ (ml/min)	E_{Na} ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	R_{Na} (%)	E_{K} ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	R_{K} (%)
0'~10'	2.25	69.9	127.5	2.82	-0.57	365.2	96.0	42.5	84.8
10'~20'	2.20	70.9	128.6	2.82	-0.62	355.0	96.6	44.7	85.0
Clonidine 15.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$, <i>i.v.</i>									
20'~30'	4.00	69.8	127.1	4.60	-0.60	605.2	94.0	60.0	80.9
30'~40'	4.80	66.2	123.8	5.06	-0.26	607.2	93.7	81.1	72.8
40'~50'	5.00	71.2	125.6	5.05	-0.05	577.5	94.5	94.0	70.9
50'~60'	5.60	72.1	130.8	5.72	-0.12	631.7	94.0	109.0	66.3

Male dog, 14.0 kg. Vol: urine flow rate. GFR and RPF: glomerular filtration rate and renal plasma flow, resp.. Cosm and $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$: clearances of osmolar substance and free water, resp.. E_{Na} and E_{K} : amounts of sodium and potassium excreted in urine. R_{Na} and R_{K} : reabsorption rates of sodium and potassium in renal tubules, resp.

미치는가를 검토하기 전에 yohimbine 자신이 개의 신장작용에 어떤 영향을 미치는가를 검토하는 것이다.

정맥내 Yohimbine의 작용 : 먼저 정맥내 yohimbine을 투여하여 신기능에 미치는 영향을 관찰하였다.

Table II는 yohimbine 0.5 mg/kg을 정맥내에 투여한 실험예를 종합통계처리한 것이다.

노량을 보면 3.62 ± 0.37 (Mean \pm S.E.) ml/min로 대조치에 비하여 첫번째기와 두번째기에서 각각 2.28 ± 0.30

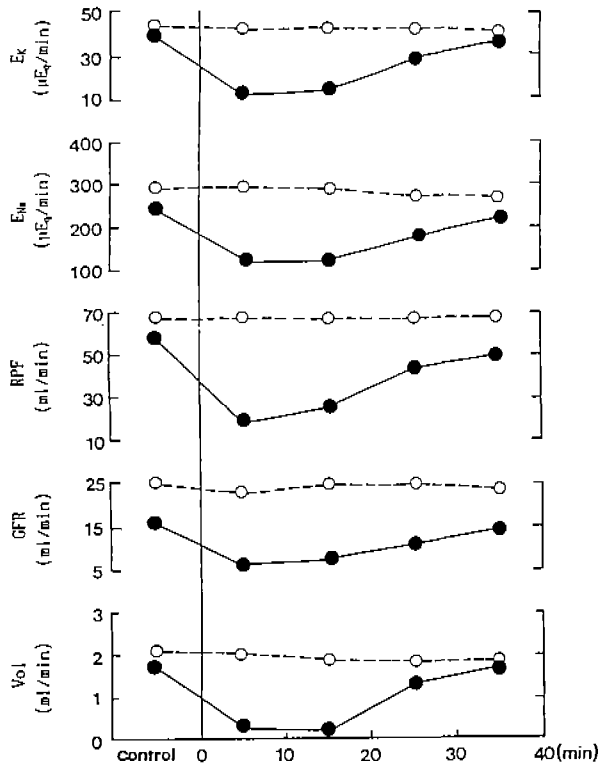


Fig. 1. Effect of clonidine (1.5 μ g/kg) injected into a renal artery on renal function of a dog. ●—●; experimental kidney, ○—○; control kidney. Abbreviations as shown in Table I.

Table II Effect of yohimbine (0.5 mg/kg, *i.v.*) on renal function of dog

Parameters	Control	0'~10'	10'~20'
Vol (ml/min)	3.62 ± 0.37	$2.28 \pm 0.30^{***}$	$2.25 \pm 0.42^{***}$
GFR (ml/min)	43.2 ± 1.66	38.8 ± 2.06	43.1 ± 2.46
RPF (ml/min)	102.0 ± 8.14	97.1 ± 2.15	109.7 ± 4.94
Cosm (ml/min)	3.92 ± 0.26	2.84 ± 0.13	3.08 ± 0.33
C_{H_2O} (ml/min)	-0.31 ± 0.12	-0.56 ± 0.17	-0.83 ± 0.09
E_{Na} ($\mu E_q/min$)	468.0 ± 54.96	$310.9 \pm 34.86^{***}$	$326.1 \pm 45.79^{***}$
R_{Na} (%)	92.6 ± 1.12	$94.4 \pm 0.89^{**}$	$94.7 \pm 1.01^{**}$
E_K ($\mu E_q/min$)	38.1 ± 1.97	$27.8 \pm 1.48^*$	$29.8 \pm 3.20^*$
R_K (%)	81.9 ± 1.72	$85.3 \pm 1.54^*$	$85.6 \pm 2.30^*$

Mean \pm S.E. from 6 experiments. * = $p < 0.05$, ** = $p < 0.02$, *** = $p < 0.01$. Abbreviations as shown in Table I.

및 2.25 ± 0.42 ml/min로 감소하였으며 통계적 유의성을 나타내었다. 이때 신기능의 변화는 노중 Na^+ 와 K^+ 의 배설량(E_{Na} , E_K)의 뚜렷한 감소와 이들의 신세뇨관에서의 재흡수율(R_{Na} , R_K)의 유의성인 증가를 나타내었으나 C_{H_2O} 와 Cosm은 감소의 경향을 나타내었을 뿐 유의성 있는 결과는 아니었다. 신혈류학적기능(GFR, RPF)도 유의성있는 변화를 관찰할 수 없었다. Yohimbine의 투여량을 2.0 mg/kg을 정맥내 onset로 투여하거나 30분간에 걸쳐 주입하는 경우 노량을 비롯한 E_{Na} 와 E_K 의 감소와 R_{Na} 와 R_K 의 증가를 나타내어 yohimbine 0.5 mg/kg, *i.v.* 시와 같은 양상을 나타내었으나 그 강도는 투여량에 비례하여 강화되었음을 알 수 있었다. 이때의 혈압은 투여 직후 일과성하강후 때 약 30 mmHg만큼 상승하여 1시간 이상 실험이 끝날 때까지 계속되었으며 가끔 노량의 증가관찰이 나타나는 경우도 있었다(미발표).

한쪽 신동맥내 Yohimbine의 작용 : Yohimbine을 한쪽 신동맥내 투여하였을 때 신기능에 어떤 영향을 미치는가를 검토하였다.

Table III은 Yohimbine을 한쪽 신동맥내에 1.0 μ g/kg/min으로 10~30분간 주입한 실험을 종합한 것이다. Table III에서 보는 바와 같이 신기능에 하등의 영향을 미치지 못하였다. 그러나 노량을 비롯한 전기능이 약간의 저하경향을 나타내었으나 어느 경우에는 유의성을 만족할 수 없었다. 이런 현상은 yohimbine의 주입신과 더불어 대조신에서는 같은 양상을 나타내었다.

정맥내 Clonidine의 이뇨작용에 대한 Yohimbine의 영향

정맥내 clonidine의 이뇨작용에 정맥내 yohimbine이나 한쪽 신동맥내의 yohimbine이 각각 어떤 영향을 미치는가를 검토하고자 하였다.

정맥내 Yohimbine의 영향 : 정맥내에 yohimbine을 0.5 mg/kg로 투여하여 노량이 일정하게 유출되었을 때 두번째의 대조기후에 clonidine(15.0 μ g/kg, *i.v.*)를 투여하여 신기능의 변화를 관찰하였다.

노량을 비롯한 C_{H_2O} 와 Cosm 및 E_{Na} 와 E_K 가 증가하

Table III. Effect of yohimbine (1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, for 10~30 min) infused into a renal artery on renal function of dog

Parameters	Time			
		Control	0'~10'	10'~20'
Vol (ml/min)	E.	1.72 \pm 0.21	1.60 \pm 0.15	1.51 \pm 0.12
	C.	1.52 \pm 0.05	1.42 \pm 0.02	1.36 \pm 0.05
GFR (ml/min)	E.	14.1 \pm 2.62	14.1 \pm 2.29	13.9 \pm 2.17
	C.	114.7 \pm 2.74	14.2 \pm 2.61	13.9 \pm 2.43
RPF (ml/min)	E.	35.3 \pm 4.21	35.6 \pm 3.63	35.5 \pm 3.74
	C.	35.1 \pm 3.91	35.7 \pm 3.84	34.6 \pm 3.54
Cosm (ml/min)	E.	1.60 \pm 0.20	1.33 \pm 0.10	1.49 \pm 0.09
	C.	1.53 \pm 0.12	1.44 \pm 0.12	1.50 \pm 0.08
C _{H₂O} (ml/min)	E.	0.12 \pm 0.14	0.27 \pm 0.09	0.01 \pm 0.14
	C.	0.01 \pm 0.20	-0.02 \pm 0.12	-0.14 \pm 0.10
E _{Na} ($\mu\text{E}_q/\text{min}$)	E.	174.8 \pm 24.77	169.7 \pm 22.08	163.2 \pm 16.59
	C.	171.1 \pm 14.57	163.9 \pm 16.20	161.6 \pm 18.05
R _{Na} (%)	E.	91.3 \pm 1.28	91.4 \pm 1.78	91.5 \pm 1.09
	C.	90.1 \pm 2.50	90.2 \pm 2.42	90.3 \pm 2.26
E _K ($\mu\text{E}_q/\text{min}$)	E.	17.8 \pm 2.19	17.1 \pm 1.54	816.8 \pm 1.59
	C.	17.4 \pm 1.97	17.1 \pm 2.52	17.2 \pm 2.79
R _K (%)	E.	73.1 \pm 2.20	73.9 \pm 2.90	73.6 \pm 3.49
	C.	73.1 \pm 3.77	72.2 \pm 4.89	71.5 \pm 5.21

Mean \pm S.E. from 6 experiments. E and C: experimental and control kidney, resp.. No significant differences were observed between control and experimental results in all cases. Abbreviations as shown in Table I.

Table IV. Effect of yohimbine (0.5 mg/kg, *i.v.*) on the renal action of clonidine (15.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$, *i.v.*) in dog

Parameters	Times					
		Control	0'~10'	10'~20'	20'~30'	30'~40'
Vol (ml/min)		2.27 \pm 0.36	3.13 \pm 0.59*	3.25 \pm 0.56***	3.55 \pm 0.56***	3.35 \pm 0.60***
GFR (ml/min)		41.0 \pm 2.26	44.9 \pm 1.95	39.5 \pm 2.48	40.1 \pm 2.46	39.1 \pm 1.30
RPF (ml/min)		103.4 \pm 3.55	110.6 \pm 5.97	112.0 \pm 5.95	108.8 \pm 7.60	98.9 \pm 4.70
Cosm (ml/min)		2.96 \pm 0.23	4.01 \pm 0.41**	3.79 \pm 0.18*	4.04 \pm 0.10**	3.81 \pm 0.23*
C _{H₂O} (ml/min)		-0.70 \pm 0.13	-0.89 \pm 0.19	-0.54 \pm 0.38	-0.49 \pm 0.46	-0.46 \pm 0.37
E _{Na} ($\mu\text{E}_q/\text{min}$)		318.5 \pm 40.33	433.1 \pm 43.16*	459.1 \pm 34.19***	503.0 \pm 26.01***	479.9 \pm 39.50***
R _{Na} (%)		94.6 \pm 0.95	93.4 \pm 0.94	93.5 \pm 1.07	92.5 \pm 0.78**	92.4 \pm 0.85**
E _K ($\mu\text{E}_q/\text{min}$)		28.8 \pm 2.34	33.1 \pm 2.10*	35.1 \pm 2.01**	39.0 \pm 2.50**	38.0 \pm 2.77**
R _K (%)		85.5 \pm 1.92	84.9 \pm 1.61	83.9 \pm 1.79**	82.4 \pm 2.03**	81.6 \pm 1.88***

Mean \pm S.E. from 6 experiments. Abbreviations as shown in Table I and II.

였으며 R_{Na}와 R_K는 감소하였다. 이와 같은 양상은 yohimbine을 투여하지 않은 개에서 정맥내 clonidine의 신장작용과 동일한 현상이다. 그러나 그 증가율이 현저히 둔화되었음을 관찰할 수 있었다.

Table IV는 yohimbine(0.5 mg/kg, *i.v.*) 후 clonidine의 작용에 대한 실험을 수행한 실험예를 종합처리한 것이다. Table IV에서 보는 바와 같이 노량은 2.27 \pm 0.36 ml/min의 대조신에 대하여 clonidine(15.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$, *i.v.*)투여 후 첫번째기부터 실험이 끝나는 네번째기까지 각각 3.13 \pm 0.59, 3.25 \pm 0.56, 3.55 \pm 0.56 및 3.35 \pm 0.60 ml/min로서 유의성있는 증가를 나타내었다. 이는 yohimbine을 투여하지

않은 개에서의 정맥내 clonidine의 증가율 Table I에 비하여 감약되었음을 관찰할 수 있었다. 즉 clonidine만의 실험에서 노량증가율은 첫번째기에서 네번째기까지 각각 1.4~1.4, 1.6, 2.2, 2.3 및 2.5배인데 비하여 yohimbine 투여 후의 정맥내 clonidine의 노량증가율은 각각 1.4, 1.4, 1.6 및 1.5배로서 clonidine만의 실험에서의 증가율에 비하여 그 증가율이 67% 정도였다. 다른 신기능 변화도 유사한 양상을 나타내었다.

Table V는 yohimbine 2.0 mg/kg, *i.v.*로 투여한 다음 clonidine을 정맥내 투여한 실험 중 한예이다.

Yohimbine 2.0 mg/kg, *i.v.*에 대하여서는 clonidine의

Table V. Effect of yohimbine (2.0 mg/kg, *i.v.*) on the renal action of clonidine (15.0 μ g/kg, *i.v.*) in dog

Time (min)	Vol (ml/min)	CFR (ml/min)	RPF (ml/min)	Cosm (ml/min)	C _{H₂O} (μ E _q /min)	E _{Na}	R _{Na} (%)	E _K (μ E _q /min)	R _K (%)
0'~10'	3.35	40.3	95.0	2.69	0.66	291.8	90.3	32.9	66.4
10'~20'	3.30	39.1	95.8	2.81	0.49	280.5	89.9	33.0	65.4
Clonidine 15.0 g/kg, <i>i.v.</i>									
20'~30'	3.50	41.3	98.9	2.71	0.79	304.9	90.2	34.3	66.8
30'~40'	3.45	39.2	97.5	2.77	0.68	315.4	89.3	36.3	63.0
40'~50'	3.15	36.1	96.1	2.52	0.63	294.6	89.1	36.3	59.7
50'~60'	2.65	36.0	99.2	2.25	0.40	242.2	91.1	37.1	58.8

Data from expt. No. 499. Abbreviations as shown in Table I.

Table VI. Effect of yohimbine (1.0 μ g/kg, min, for 30 min) infused into renal artery on the renal action of clonidine (15.0 μ g/kg, *i.v.*) in dog

Parameters	Time	Control				
		0'~10'	10'~20'	20'~30'	30'~40'	
Vol (ml/min)	E.	1.55±0.14	1.30±0.10	1.55±0.10	1.50±0.07	1.46±0.03
	C.	1.61±0.08	1.39±0.13	1.63±0.15	1.60±0.10	1.53±0.09
GFR (ml/min)	E.	16.7±2.36	16.3±2.52	17.2±2.20	17.1±2.42	16.9±2.01
	C.	18.0±1.88	17.2±1.80	17.7±1.04	18.3±1.64	17.1±1.52
RPF (ml/min)	E.	40.8±7.05	39.3±7.35	40.2±5.48	41.3±7.28	42.0±7.08
	C.	42.1±5.99	41.5±6.07	41.5±5.49	42.0±6.03	40.5±5.08
Cosm (ml/min)	E.	1.68±0.11	1.42±0.15	1.52±0.12	1.56±0.12	1.69±0.18
	C.	1.79±0.08	1.67±0.25	1.68±0.09	1.71±0.10	1.66±0.06
C _{H₂O} (ml/min)	E.	-0.13±0.04	-0.12±0.03	0.04±0.07	-0.06±0.09	-0.23±0.15
	C.	-0.18±0.08	-0.28±0.06	0.05±0.11	-0.11±0.09	-0.14±0.07
E _{Na} (μ E _q /min)	E.	214.0±19.66	185.0±22.58	199.2±19.99	201.7±22.30	209.3±17.54
	C.	238.2±17.18	210.7±17.01	225.8±20.96	233.1±24.74	226.5±17.89
R _{Na} (%)	E.	91.1±0.80	92.3±0.69	92.1±0.56	91.8±0.75	91.4±0.96
	C.	91.0±0.52	91.8±0.48	91.5±0.52	91.5±0.45	91.6±0.79
E _K (μ E _q /min)	E.	25.5±2.89	23.9±3.40	26.5±3.43	27.9±2.94	28.3±2.31
	C.	28.0±2.99	26.0±3.29	30.9±4.07	31.7±3.24	31.6±2.96
R _K (%)	E.	68.5±1.96	69.0±2.67	68.9±1.94	65.6±3.88	65.3±3.09
	C.	68.2±3.00	69.2±3.45	64.3±5.29	63.6±5.48	62.1±4.59

Mean±S.E. from 6 experiments. No significant differences were observed between control and experimental results in all cases. Abbreviations as shown in Table I and III.

이노작용이 거의 봉쇄되었음을 발견할 수 있었다.

한쪽 신동맥내 Yohimbine의 영향: 한쪽 신동맥내 yohimbine 1.0 μ g/kg/min로 30분간 주입한 후 노량이 일정하여졌을 때 두기의 대조기 후에 clonidine 15.0 μ g/kg, *i.v.*를 투여하여 yohimbine을 주입한 신과 그렇지 않은 신과의 기능변화의 차이 유무여부를 관찰하였다.

Table VI은 yohimbine 1.0 μ g/kg/min으로 한쪽 신동맥내 30분간 주입 후 clonidine 15.0 μ g/kg, *i.v.*의 영향을 관찰한 실험을 종합한 것이다.

Table VI에서 보는 바와 같이 clonidine의 이노작용은 신장의 어느쪽에서나 나타나지 않았다. 오히려 clonidine *i.v.* 후 첫기에 노량이 의의는 없으나 감소하는 경향을 나타내었고 이런 현상은 yohimbine을 주입하지 않은

대조신에서 나타났다.

E_{Na}도 노량과 같은 현상을 나타내었으나 다른 신기능은 전혀 변화를 관찰할 수 없었다. 이는 yohimbine에 의하여 양측신장에서 다같이 clonidine의 작용을 차단한다는 것을 의미한다. 이는 과량의 yohimbine이 신경맥을 통하여 유출되어 타측신동맥내로 유입되었을 가능성과 yohimbine이 신내에는 작용치 않고 중추를 통하여 clonidine의 작용을 차단할 가능성을 배제할 수 없으므로 이를 확인하기 위하여 yohimbine을 3분의 1로 감량투여 후 clonidine의 정맥내 투여의 영향을 관찰하였다.

Table VII은 yohimbine을 1.0 μ g/kg/min로 10분간 주입한 후 노량이 일정하여졌을 때 두번의 대조기후에 clonidine을 정맥내 투여하여 그 변화를 관찰한 실험을

Table VII. Effect of yohimbine (1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, for 10 min) infused into renal artery on the renal action of clonidine (15.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$, *i.v.*) in dog

Time Parameters		Control	0'~10'	10'~20'	20'~30'	30'~40'
Vol (ml/min)	E.	1.76±0.36	1.44±0.30	1.63±0.35	1.46±0.33	1.46±0.33
	C.	2.05±0.34	1.73±0.23	1.91±0.30	1.78±0.34	1.84±0.36
GFR (ml/min)	E.	13.1±2.52	12.2±2.52	12.2±2.52	12.1±2.62	12.1±2.49
	C.	16.4±3.32	13.2±3.05	13.0±3.01	15.1±3.48	15.7±3.57
RPF (ml/min)	E.	29.9±6.68	27.4±6.70	28.1±6.51	29.5±7.15	31.4±7.70
	C.	33.5±6.99	32.9±6.47	35.2±7.02	35.3±7.08	37.1±7.56
Cosm (ml/min)	E.	1.50±0.33	1.24±0.27	1.28±0.29	1.26±0.28	1.33±0.31
	C.	2.15±0.39	1.74±0.30	1.76±0.35	1.78±0.35	1.92±0.33
$C_{\text{H}_2\text{O}}$ (ml/min)	E.	0.26±0.08	0.20±0.07	0.35±0.08	0.21±0.12	0.13±0.12
	C.	0.10±0.12	-0.02±0.13	0.15±0.13	0.00±0.00	-0.09±0.10
E_{Na} ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	E.	172.4±45.21	144.6±28.77	138.8±38.68	162.8±38.68	162.1±47.12
	C.	247.7±54.47	212.2±42.49	208.5±46.60	208.8±45.44	234.0±53.89
R_{Na} (%)	E.	91.6±1.10	92.5±0.80	92.7±0.86	92.8±0.60	91.9±1.05
	C.	88.4±2.13	86.8±2.28	86.9±2.38	88.7±2.05	88.6±1.43
E_{K} ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	E.	17.6±3.88	14.7±2.78	15.6±3.98	17.9±4.28	20.0±4.91
	C.	24.6±5.74	22.3±4.99	24.5±7.01	27.5±6.99	30.6±7.61
R_{K} (%)	E.	73.2±1.87	74.8±1.66	73.9±3.06	70.5±2.09	68.3±2.56
	C.	68.0±4.32	59.3±6.75	55.1±8.79	58.0±6.51	58.8±5.48

Mean±S.E. from 6 experiments. Abbreviations as shown in Table I and III.

Table VIII. Effect of yohimbine (1.5 mg/kg, *i.v.*) on the renal action of clonidine (2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$, *i.v.*) injected into a renal artery in dog

Time Parameters		Control	0'~10'	10'~20'	20'~30'	30'~40'
Vol (ml/min)	E.	1.88±0.30	1.88±0.30	1.90±0.25	1.88±0.19	1.90±0.18
	C.	1.68±0.37	1.68±0.37	1.68±0.32	1.65±0.29	1.65±0.27
GFR (ml/min)	E.	20.4±1.59	20.4±1.59	19.6±1.23	19.2±1.27	19.3±1.49
	C.	20.1±1.63	20.1±1.63	18.8±1.86	18.9±1.68	18.4±1.30
RPF (ml/min)	E.	40.7±2.91	40.7±2.91	39.4±2.48	40.6±3.29	42.0±3.64
	C.	38.9±2.33	38.9±2.33	36.7±2.46	38.9±3.15	40.9±3.06
Cosm (ml/min)	E.	1.53±0.35	1.53±0.35	1.23±0.45	1.63±0.26	1.71±0.25
	C.	1.44±0.41	1.44±0.41	1.51±0.40	1.60±0.37	1.65±0.37
$C_{\text{H}_2\text{O}}$ (ml/min)	E.	0.35±0.04	0.35±0.04	0.67±0.20	0.25±0.07	0.19±0.07
	C.	0.24±0.04	0.24±0.04	0.17±0.07	0.05±0.08	0.01±0.01
E_{Na} ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	E.	206.6±62.70	206.6±62.70	209.7±55.25	224.0±48.48	238.9±50.54
	C.	201.8±73.66	201.8±73.66	208.8±70.84	215.7±67.48	227.9±67.01
R_{Na} (%)	E.	93.9±1.59	93.9±1.59	93.3±1.48	92.6±1.21	92.2±1.14
	C.	94.1±1.99	94.1±1.99	93.5±1.90	93.2±1.79	92.4±1.88
E_{K} ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	E.	20.9±2.88	20.9±2.88	22.2±1.79	22.8±1.12	25.2±0.85
	C.	20.2±3.29	20.2±3.29	20.5±2.66	21.8±2.37	26.8±3.15
R_{K} (%)	E.	80.1±1.27	80.1±1.27	77.4±0.40	76.1±0.40	73.4±1.19
	C.	80.5±1.69	80.5±1.69	78.4±0.76	77.2±0.49	71.5±1.41

Mean±S.E. from 6 experiments. Abbreviations as shown in Table I and III.

종합처리한 것이다.

Table VII에서 보는 바와 같이 clonidine의 이뇨작용은

실험신이나 대조신에서도 나타나지 않고 yohimbine 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 을 30분간 주입한 때와 같은 양상을 나타내

Table IX. Effect of yohimbine (5.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, for 40 min) infused into left renal artery on the renal action of clonidine (2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$) injected into left renal artery in dog

Time Parameters		Control	0'~10'	10'~20'	20'~30'	30'~40'
Vol (ml/min)	E.	2.68 \pm 0.32	2.40 \pm 0.22	2.48 \pm 0.26	2.43 \pm 0.23	2.35 \pm 0.20
	C.	2.88 \pm 0.55	2.80 \pm 0.49	2.75 \pm 0.45	2.75 \pm 0.42	2.68 \pm 0.37
GFR (ml/min)	E.	22.8 \pm 0.13	21.8 \pm 0.04	21.8 \pm 0.27	22.3 \pm 0.04	22.2 \pm 0.04
	C.	23.6 \pm 0.31	23.4 \pm 0.09	22.6 \pm 0.04	22.9 \pm 0.27	24.4 \pm 0.18
RPF (ml/min)	E.	62.5 \pm 1.03	62.5 \pm 4.74	60.0 \pm 1.05	62.7 \pm 2.68	64.8 \pm 2.82
	C.	62.1 \pm 1.43	60.5 \pm 0.78	59.9 \pm 1.01	62.6 \pm 2.59	67.2 \pm 2.68
Cosm (ml/min)	E.	2.48 \pm 0.17	2.33 \pm 0.08	2.48 \pm 0.14	2.39 \pm 0.15	2.46 \pm 0.15
	C.	2.66 \pm 0.29	2.77 \pm 0.28	2.82 \pm 0.30	2.96 \pm 0.35	2.82 \pm 0.26
C _{H₂O} (ml/min)	E.	0.20 \pm 0.15	0.07 \pm 0.14	0.00 \pm 0.00	0.04 \pm 0.09	-0.11 \pm 0.05
	C.	0.22 \pm 0.26	0.04 \pm 0.22	-0.07 \pm 0.14	-0.14 \pm 0.08	-0.14 \pm 0.11
E _{Na} ($\mu\text{E}_q/\text{min}$)	E.	245.0 \pm 26.21	223.5 \pm 18.63	239.2 \pm 22.07	233.0 \pm 23.79	234.8 \pm 20.10
	C.	275.1 \pm 44.56	270.4 \pm 38.51	270.8 \pm 32.20	282.3 \pm 33.79	275.1 \pm 33.36
R _{Na} (%)	E.	92.9 \pm 0.74	91.7 \pm 1.27	92.6 \pm 0.76	93.0 \pm 0.72	93.0 \pm 0.60
	C.	92.3 \pm 1.16	92.3 \pm 1.07	92.1 \pm 0.96	91.8 \pm 0.89	92.5 \pm 0.85
E _K ($\mu\text{E}_q/\text{min}$)	E.	34.7 \pm 7.74	32.0 \pm 5.81	33.7 \pm 6.10	32.7 \pm 5.84	34.4 \pm 6.62
	C.	36.6 \pm 8.97	36.6 \pm 8.07	36.9 \pm 7.49	37.6 \pm 7.71	36.7 \pm 7.07
R _K (%)	E.	69.7 \pm 6.62	70.6 \pm 5.39	68.8 \pm 5.97	70.7 \pm 5.30	71.2 \pm 05.01
	C.	69.5 \pm 7.20	68.9 \pm 6.80	67.5 \pm 6.55	67.6 \pm 6.35	70.2 \pm 5.57

Mean \pm S.E. from 6 experiments. Abbreviations as shown in Table I, II and III.

었다. 즉 첫번째기에서 노량은 실험신과 대조신에서 각각 1.44 \pm 0.30, 1.73 \pm 0.23 ml/min로써 각각의 대조치 1.76 \pm 0.36과 2.05 \pm 0.34 ml/min에 비하여 감량의 경향을 나타내었고 E_{Na}의 경우도 첫기에서 각각 144.4 \pm 31.10, 212.2 \pm 42.49 $\mu\text{E}_q/\text{min}$ 로써 대조치 172.4 \pm 45.21과 247.7 \pm 54.47 $\mu\text{E}_q/\text{min}$ 에 비하여 감소의 경향을 나타내었으나 노량이나 E_{Na}가 어느 경우이든 유의성인 변화는 아니었다. 다른 신기능은 clonidine의 정맥투여에 의하여 하등의 영향을 받지 않았다.

한쪽 신동맥내의 Clonidine의 항이노작용에 대한 Yohimbine의 영향

Yohimbine을 정맥내 투여 후와 신동맥내 투여 후 clonidine의 항이노작용에 대한 영향을 관찰하였다. yohimbine의 일정량을 투여한 후 노량이 일정하게 되었을 때 clonidine을 투여하여 그 변화를 관찰하였다.

정맥내의 Yohimbine의 영향 : Yohimbine을 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, i.v.로 투여하여 신기능이 일정하게 되었을 때 clonidine을 한쪽 신동맥내 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 로 투여하였다.

Table VIII는 정맥내 yohimbine 1.5 mg/kg 투여 후 신동맥내 clonidine 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 를 투여한 실험을 종합한 것이다.

Table VIII에 나타난 바와 같이 신동맥내의 clonidine은 투여신에서 아무런 반응을 나타내지 않았다. 오히려 증가의 경향을 나타내었다. 실험신에서 노량의 경우 대조치 1.85 \pm 0.34 ml/min에서 1.90 ml/min까지 증가하

였고 E_{Na}는 188.2 \pm 61.64 $\mu\text{E}_q/\text{min}$ 의 대조치에서 238.9 \pm 50.54 $\mu\text{E}_q/\text{min}$ 까지 증가하였으나 유의성은 없었다.

한쪽 신동맥내 Yohimbine의 영향 : Yohimbine을 한쪽 신동맥내 일정량을 주입한 후 신동맥내 clonidine을 투여하여 그 영향을 관찰하였다.

Table IX는 신동맥내의 clonidine의 항이노작용에 대한 신동맥내의 yohimbine의 영향을 관찰한 실험을 종합처리한 것이다.

Clonidine을 투여한 신에서의 노량은 대조치 2.68 \pm 0.32 ml/min에 비하여 2.40 \pm 0.22, 2.48 \pm 0.26 및 2.43 \pm 0.23 등으로 감소의 경향을 보였고 E_{Na}도 245.0 \pm 26.21 $\mu\text{E}_q/\text{min}$ 에서 223.5 \pm 18.63, 239.2 \pm 22.07 및 233.0 \pm 213.79 $\mu\text{E}_q/\text{min}$ 로 감소하였다.

어느 경우도 통계적 유의성을 나타내지 않았다.

고 찰

Presynaptic(α_2) adrenergic agonist(Hoefke and Kobinger, 1966 ; Kobinger and Walland, 1967 ; Schmitt, 1970)로써 혈압강하작용을 나타내는 clonidine을 개의 정맥내 투여시 이노작용과 한쪽 신동맥내 투여시 항이노작용을 나타낸다(고와 김, 1983)는 것이 알려져 있는데 이런 신장작용이 presynaptic(α_2) adrenergic antagonist인 yohimbine(Gilman 등, 1985 ; Drew, 1976 ; Starke 등, 1975)에 의하여 어떤 영향을 받는가를 검토하였다.

Clonidine의 정맥내 이노작용이 yohimbine을 정맥내 투여시와 한쪽 신동맥내 투여시 다같이 억제되었다. 다시 말하면 yohimbine을 한쪽 신동맥내 투여한 경우 yohimbine을 투여하지 않은 대조신에 clonidine의 이노작용이 봉쇄되었다.

한쪽 신동맥내의 clonidine의 항이노작용은 정맥내나 한쪽 신동맥내의 yohimbine에 의하여 차단되었다.

α -Adrenergic receptor는 effector cell에 존재하는 post-synaptic α -receptor(α_1) 외에 presynaptic receptor(α_2)가 존재하여 transmitter release에 있어서 negative feedback regulation을 하고 있으며(Langer, 1977), 이 α_2 -receptor를 흥분시키면 신경말단에서의 norepinephrine유리가 감소되고 이를 차단하면 norepinephrine유리가 촉진된다.

이 α_2 -receptor의 agonist는 norepinephrine 외에 clonidine, guanabenz 및 guanafacin 등이며 이 약물들은 이 receptor의 specific agonist(Hoefke and Kobinger, 1966; Schmitt, 1970; Drew, 1976; Gilman 등, 1985)로 알려져 있고 yohimbine은 이에 대한 specific antagonist(Gilman 등, 1985; Starke 등, 1975; Drew, 1977; Borowski 등, 1976)이다. 나아가 phenoxybenzamine이나 phentolamine은 specificity가 없이 pre-나 post-specific receptor에 다같이 작용하는 것으로 알려져 있다(Drew, 1976; Sefkowitz and Hoffman, 1980).

또한 이런 2종의 receptor는 말초뿐만 아니라 중추신경에도 존재함이 알려져 있다(Farnibo and Hanberger, 1971).

신장내 분포된 신경은 cholinesterase containing fiber(Mokenna and Argelakos, 1968) 이외에도 교감신경이 대부분(Pitts, 1968)이며 이 교감신경은 낮은 진동수(low frequency)의 전기로 자극하면 신세뇨관에서 Na재흡수를 촉진시켜 항이노작용을 나타내며(Slick 등, 1975; Bello-Reuss 등, 1976), 또한 개에서 신동맥내 norepinephrine을 주입하면 신세뇨관의 직접적인 작용에 의하여 근위세뇨관에서 Na재흡수를 촉진시키는 것으로 알려져 있다(Gill and Gaster, 1972).

Clonidine은 presynaptic(α_2) adrenergic agonist로서 α_2 -receptor에서 norepinephrine의 유리를 억제하여 신장에서 sympathetic out flow가 감소되어 norepinephrine과의 반대효과 즉 이노작용을 나타내는 것으로 이미 보고되어 있다(고와 김, 1983).

결과적으로 clonidine의 정맥내 이노작용을 신장으로 가는 교감신경의 sympathetic out flow의 감퇴에 기인되는 것이 분명하며 이는 denervation 때 나타내는 이노작용(Bello-Reuss 등, 1975)과 유사한 기전이라고 생각된다. 또한 이런 이노작용이 α_2 -receptor의 specific antagonist인 yohimbine으로 차단된다(Drew, 1976; Starke 등, 1975; Drew, 1977; Borowski 등, 1976)는 본 실험 결과는 이를 더욱 굳게 하는 것이다.

α -Receptor의 특이한 길항제인 yohimbine은 중추에서와 마찬가지로 말초에서도 차단작용을 나타내는 것으로 알려져 있다(Starke 등, 1975; Goldberg and Robertson, 1983; Bietl 등, 1981). 다시 말하면 yohimbine은 smooth muscle에 직접적인 효과는 없으나 쉽게 CNS에 침투하며 말초에서 α -차단작용을 나타내는 것보다 낮은량에서 반응을 나타낸다(Gilman 등, 1985). 또한 yohimbine은 항이노작용과 더불어 혈압 및 heart rate를 상승시키며 norepinephrine의 유리를 증강시키나 이와 같은 현상은 작용기전과 상이하지만 Sympathomimetic agent와 유사(Starke 등, 1977)한 작용으로 생각할 수 있다.

이런 yohimbine을 정맥내 투여는 물론 한쪽 신동맥내 투여시에도 정맥내 clonidine의 이노작용이 양측 신장에서 다같이 차단된다는 것을 clonidine의 이노작용점의 신내부재를 뜻하는 것이다. 그렇지 않으면 yohimbine의 clonidine 이노작용 차단점이 신내에 존재한다면 yohimbine을 한쪽 신동맥내 주입시 주입신에 한한 clonidine의 이노작용이 감약되거나 yohimbine의 주입량에 과대하여 신정맥으로 유출되어 다른쪽 신내에 유입되었다 하여도 clonidine의 이노작용을 차단하는 potency의 차이가 있을 것이다. 더욱이 yohimbine의 주입량을 3분의 1 감량주입한 실험(Table VII)에서 양측 다같이 이노작용이 나타나지 않았다는 것은 yohimbine이 신내에서 clonidine의 이노작용 차단 가능성은 극히 희박하다.

한쪽 신동맥내 clonidine의 항이노작용은 reserpine 전처리에 의하여 차단되었을 뿐(고와 김, 1983)만 아니라 clonidine을 투여 직후에 나타나는 혈압강하작용을 일으킨다(Gilman 등, 1985)는 것을 근거로 신내에서 tyramine과 유사작용일 것이라고 추측하였다(고와 김, 1983). 이런 항이노작용이 정맥내 혹은 신동맥내 투여한 yohimbine에 의하여 차단되었다.

이런 결과를 중추의 α_2 -receptor와 관련시켜 생각할 수도 있고 신내의 sympathomimetic action으로도 관련지을 수 있을 것 같다. 먼저 중추의 α_2 -receptor와의 관련성을 고찰하여 보면 정맥내 yohimbine은 물론 한쪽 신동맥내에서의 yohimbine도 정맥내 clonidine의 이노작용 차단시와 같은 양상으로 CNS를 쉽게 침투하여 α_2 -receptor를 차단 즉 norepinephrine을 유리시켜 지속적인 tyramine 유사작용을 일으켜 신동맥내의 clonidine의 항이노작용의 기전을 봉쇄하는 것으로 생각할 수 있다.

이는 본 실험에서 yohimbine을 정맥내 투여시 혈압 상승작용이 실험이 끝날 때까지 지속되었다(미발표)는 점과 yohimbine은 심박동수 증가와 혈압상승 작용을 일으켜 norepinephrine의 유리를 증가시켜 sympathomimetic agent와 유사한 작용으로 생각할 수 있다는 보고(Gilman 등, 1985; Starke 등, 1977) 등을 종합하여 볼 때 중추적인 α_2 -receptor를 차단에 의하는 것으로 고려될 수 있다. 다음 yohimbine을 α_2 -receptor를 차단하여 no-

repinephrine을 유리시키는 양보다 많은 양에서는 postsynaptic(α_1) adrenergic receptor에서 차단작용을 한다 (Gilman 등, 1985). 따라서 본 실험에서 신동맥내 투여량이 5.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, for 40 min이었으므로 정맥내 clonidine의 tyramine 유사작용을 α_1 -receptor에서 차단하였을 가능성을 배제할 수가 없다.

결 론

Clonidine(α_2 -agonist)의 신장작용에 대한 yohimbine(α_2 -blocking agent)의 영향을 개에서 검토하였다. Clonidine을 정맥내 투여시, 이뇨작용과 더불어 Cosm과 $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ 의 증대와 뇨중 Na와 K배설량의 증가를 나타내었다. 이런 clonidine의 작용은 정맥내로 투여한 yohimbine에 의하여 차단되었을 뿐 아니라 한쪽 신동맥내 투여한 yohimbine에 의하여서도 억제되었다. Clonidine을 한쪽 신동맥내 투여시, 투여신에 한한 항이뇨작용과 더불어 사구체여과율과 신혈류량 및 뇨중 Na와 K의 배설량이 감소하였으나 대조신에 한한 영향을 미치지 않았다. 이런 clonidine의 작용은 정맥내 투여한 yohimbine이나 한쪽 신동맥내 투여한 yohimbine에 의하여 다같이 차단되었다.

이상의 결과를 보아 yohimbine은 신장내에서가 아닌 중추적으로만 clonidine의 신장작용은 차단하는 것으로 사료된다.

참고문헌

- Bello-Reuss, E., Colinders, R. E., Pastoriza-Munoz, E., Muller, R. A. and Gottschalk, C. W. (1975). Effect of acute renal denervation in the rat. *J. Clin. Invest.* **56**, 208-213.
- Bello-Reuss, E., Trerino, D. L. and Gottschalk, C. W. (1976). Effect of sympathetic renal nerve stimulation on proximal water and sodium reabsorption. *J. Clin. Invest.* **57**, 1104-1109.
- Bietl, H. Sinha, J. N. and Philippu, A. (1981). A presynaptic regulation of the release of catecholamine in the cat hypothalamus. *Brain Res.* **208**, 213-220.
- Borowski, E., Ehrh, H. and Starke, K. (1976). Relative pre- and post-synaptic potencies of α -adrenolytic drugs. *Naunyn-Schmiedeb. Arch. Pharmacol.* **293**, 2R.
- Drew, G. M. (1976). Effect of α -adrenoceptor agonist and antagonists on pre- and post synaptically located α -adrenoceptors. *Eur. J. Pharmacol.* **36**, 313-319.
- Drew, G. M. (1977). Pharmacological characterization of the presynaptic α -adrenoceptor in the rat vas deferens. *Eur. J. Pharmacol.* **42**, 123-131.
- Farnibo, L. O. and Hanberger, B. (1971). Drug induced changes in the release of H-monoamines from field stimulated rat brain slices. *Acta Physiol. Scand. Suppl.* **371**, 35-41.
- Gill, J. R. and Gaster, A. G. T. (1972). Effect of renal alpha adrenergic stimulation on proximal tubular sodium reabsorption. *Am. J. Physiol.* **223**, 1201-1209.
- Gilman, A. G., Goodman, L. S., Roll, T. W. and Muras, F. (1985). *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 7th ed. Macmillan Publishing Co., New York, p. 190-191.
- Gilman, A. G., Goodman, L. S., Roll, T. W., and Muras, F. (1985). *The pharmacological basis of therapeutics*, 7th edited Macmillan Publishing Co., New York, pp. 203-205.
- Goldberg, H. R. and Robertson, D. (1983). Yohimbine; A pharmacological probe for study of the α -adrenoceptor. *Pharmacol. Rev.* **35**, 143-148.
- Hoefke, W. and Kobinger, W. (1966). Pharmakologische Untersuchungen des 2-(2,6-Dichlorphenylomino)-2-imidazoline hydrochloride, einer neuen antihypertensiven substanz. *Arzneim. Forsch.* **16**, 1038-1043.
- 고석태, 김기환 (1983). Clonidine이 개의 신장작용에 미치는 영향. *약학회지.* **27**, 271-282.
- Kobinger, W. and Walland, A. (1967). Investigations into the mechanism of the hypertensive effect of 2-(2,6-Dichlorphenylomino)-2-imidazoline HCl. *Europ. J. Pharmacol.* **2**, 155-161.
- Langer, S. Z. (1977). Presynaptic receptors and their role in the regulation of transmitter release. *Brit. J. Pharmacol.* **60**, 481-497.
- Mokenna, O. C. and Argelakos, E. T. (1968). Acetylcholinesterase containing nerve fibers in the canine kidney. *Cir. Res.* **23**, 648-655.
- Phillips, R. A. (1944). *Quantitative Clinical Chemistry* Vol. 2, Methods, edited by J. P. Peters and D. D. Vanslyke, Williams and Wilkins.
- Pitts, R. F. (1968). *Physiology of the Kidney and Body Fluids*, Chicago, Yearbook Medical Publishing Co. pp. 150-156.
- Schmitt, H. (1970). Centrally mediated decrease in sympathetic tone induced by 2-(2,6-Dichlorphenylomino)-2-imidazoline (st 155, catapres). In: *Catapress in Hypertension* (M. E. Conolly, Buter worths Ed), London. pp. 23-30.
- Sefkowitz, R. J. and Hoffman, B. B. (1980). New directions in adrenergic receptors research. *Trends in Pharmacol. Sci.* **1**, 369-378.
- Slick, G. L., Agailera, A. J., Zambrack, E. J., Dibona, G. F. and Kaloyanides, G. F. (1975). Renal neuroadrenergic transmission. *Am. J. Physiol.* **229**, 60-68.
- Smith, H. W., Finkelstein, N., Aliminosa, L., Crawford, B. and Graber, B. (1945). The renal clearance of substituted hippuric acid derivatives and other aromatic acids in dog and man. *J. Clin. Invest.* **24**, 388-404.
- Snedecor, G. W. and Cochran, W. G. (1973). *Statistical Methods*, 6th ed. Iowa.
- Starke, K., Borowski, E. and Endo, T. (1975). Preferential blockade of presynaptic α -adrenoceptors by yohimbine. *Eur. J. Pharmacol.* **34**, 385-388.
- Starke, K. (1977). Regulation of noradrenaline release by presynaptic receptor systems. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* **77**, 1-124.